

## Utilidad de la insulina altamente purificada monocomponente o monocompuesta (MC) en el tratamiento del niño diabético. I estudio clínico

Por los Dres.:

JULIO GONZALEZ\*, VALENTINA DE ARMAS\*\*, DANIA CHIONG\*\*\*, FRANCISCO CARVAJAL\*\*\* y OSCAR MATEO DE ACOSTA\*\*\*\*

González, J. y otros. *Utilidad de la insulina altamente purificada monocomponente o monocompuesta (MC) en el tratamiento del niño diabético. I estudio clínico.* Rev Cub Ped 53: 2, 1981.

Se considera que la insulina monocomponente o monocompuesta (MC) tiene dos indicaciones específicas en el diabético: a) la lipodistrofia insulínica; b) el mal control de la enfermedad. Otras complicaciones menos frecuentes como las señaladas anteriormente también deben ser consideradas. Se plantea que los resultados a largo plazo con el tratamiento a base de insulina MC no han sido evaluados aún, pero es posible que por su grado de pureza, las complicaciones vasculares puedan disminuir o al menos atenuarse al cabo de varios años de tratamiento con estas insulinas, lo que constituye uno de nuestros trabajos de investigación para el futuro. El tiempo dirá la última palabra.

### INTRODUCCION

Desde el descubrimiento de la insulina en 1921,<sup>1</sup> el tratamiento de la diabetes mellitus ha experimentado distintas modificaciones, tratando siempre de obtener los mejores resultados para el

paciente. A partir del uso de preparados comerciales de insulina, se pudo comprobar que, a pesar de los diferentes métodos de extracción y purificación, los compuestos obtenidos contienen gran cantidad de impurezas. El reconocimiento de tales impurezas ha hecho que distintos investigadores se dediquen a la búsqueda de preparados más purificados. Paralelamente al estudio de los distintos compuestos insulínicos, se pudo demostrar la existencia de anticuerpos antinsulínicos en diabéticos tratados con insulina comercial, y se concluyó que, prácticamente, en todos los diabéticos tratados con insulina se desarrollan anticuerpos a esta hormona.<sup>2-6</sup> Distintos autores han correlacionado el título de anticuerpos con el grado de control de la enfermedad, la dosis de insulina utilizada, las reacciones locales y generales y otras características del diabético.<sup>7</sup>

\* Especialista de I grado en endocrinología. Jefe del departamento de endocrinología infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM) en el hospital pediátrico docente "Pedro Borrás Astorga", 27 y F, Vedado, Ciudad de La Habana 4.

\*\* Especialista de I grado en pediatría. IEEM.

\*\*\* Especialista de I grado en endocrinología. IEEM.

\*\*\*\* Profesor titular de medicina interna. Instituto Superior de Ciencias Médicas. Universidad de La Habana. Director del IEEM. Hospital "Comandante Manuel Fajardo", Zapata y D, Vedado, Ciudad de La Habana 4.

**CUADRO I**  
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON TRATAMIENTO  
CON INSULINA MC

Edad (en años)	Sexo				Total	
	M		F		No.	%
	No.	%	No.	%		
0-4	8	5,5	4	2,7	12	8,2
5-9	20	13,4	18	12,4	38	25,8
10-15	46	31,7	49	34,3	95	66,0
Total	74	50,6	71	49,4	145	100,0

En estudios recientes se ha podido demostrar que las propiedades fisicoquímicas, las diferencias de especie, y el grado de pureza de la insulina obtenida, tienen gran importancia en las reacciones inmunológicas cualitativas y cuantitativas.<sup>8</sup> La obtención de insulinas altamente purificadas (a partir de insulinas convencionales) por medio de técnicas especiales de cromatografía, con un poder antigénico mucho menor que las utilizadas hasta el momento actual, ofrece nuevas posibilidades en el tratamiento de la diabetes insulino-dependiente.

En nuestro trabajo nos propusimos evaluar la utilidad del tratamiento con la insulina altamente purificada en un grupo de niños diabéticos con complicaciones atribuibles al empleo de insulinas convencionales.

#### MATERIAL Y METODO

Se presentan los resultados del tratamiento durante 1 año con una insulina altamente purificada (insulina monocomponente (MC) de los laboratorios "Novo"), en un grupo de 145 niños (74 varones y 71 hembras) diabéticos insulino-dependientes, en edades comprendidas entre 1 y 15 años; la mayoría (66%) entre los 10 y 15 años de edad (cuadro I), atendidos en el consultorio de diabetes infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas en el hospi-

**CUADRO II**  
MOTIVO DE LA INDICACION DE  
INSULINA MC

Motivo	No. de pacientes	%
Continuar tratamiento	105	72,4
Inicio de tratamiento	40	27,6
Total	145	100,0

tal pediátrico docente "Pedro Borrás Astorga".

Para este estudio los pacientes diabéticos fueron divididos en dos grupos:

- a) 40 niños recientemente diagnosticados como diabéticos y que no habían recibido tratamiento insulínico previo; es decir, que en ellos se utilizó insulina MC desde el inicio del tratamiento (cuadro II).
- b) los pacientes diabéticos conocidos, tratados previamente con insulinas convencionales por períodos variables de tiempo. En este grupo, 42 niños tenían lesiones de lipodistrofia (40 con lipoatrofia y 2 con lipohipertrofia) (cuadro III). De los 105 niños tratados con insulina MC, habían recibido tratamiento insulínico previo: 97,8% con insulina lenta habitual; el resto (2,2%) con insulina ra-

**CUADRO III**  
TIPO DE LIPODISTROFIA QUE PRESENTABAN LOS PACIENTES

Tratamiento	Tipo de lipodistrofia					
	Atrófica		Hipertrófica		Total	
	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%
Insulina lenta	40	95,2	2	4,8	42	100

**CUADRO IV**  
TIPO DE INSULINA UTILIZADA ANTES DEL TRATAMIENTO CON MC

Tipo de insulina	No. de pacientes	%
Insulina lenta	102	97,8
Rapitard	3	2,2
Total	105	100,0

pitard (Novo) (cuadro IV). El cambio de insulina se debió, fundamentalmente, a reacciones atribuibles a la insulina utilizada, así como al mal control de la enfermedad.

Las lesiones de lipodistrofia se clasificaron de acuerdo con la zona afectada en:

- ( i ) Brazos
- ( ii ) Brazos y glúteos
- ( iii ) Brazos y muslos
- ( iv ) Glúteos
- ( v ) Glúteos y muslos
- ( vi ) Mixta: cuando se localiza en varias zonas del cuerpo.

Para la evaluación de los resultados del tratamiento, el control metabólico se consideró: bueno, satisfactorio, permisible y malo, de acuerdo con los criterios seguidos en nuestra institución.<sup>9</sup>

En los pacientes tratados previamente con otras insulinas se compararon los requerimientos diarios de insulina con-

vencional, y al año de estar usando la insulina MC.

Todos los niños fueron hospitalizados para iniciar el tratamiento o hacer el cambio de insulina. A su egreso fueron citados a la consulta externa, cada 3 meses, para la evaluación de su control metabólico. En cada consulta se controlaron los siguientes aspectos:

- 1) Resultados de los análisis diarios de orina (glucosuria), utilizando el reactivo de Benedict.
- 2) Dosis diaria de insulina utilizada.
- 3) Transgresiones dietéticas.
- 4) Otras alteraciones asociadas.
- 5) Evolución clínica de la lipodistrofia.
- 6) Exámenes de laboratorio: glicemia (método de glucosaoxidasa) en ayunas; glucosuria cuantitativa y albuminuria de 24 horas, así como también examen parcial de orina.
- 7) Anualmente: edad ósea, fondo de ojo y el resto de las investigaciones normadas para esta consulta.

El método estadístico utilizado fue el error estándar de los porcentajes ( $\alpha = 0,05$ ).

#### RESULTADOS

En ninguno de los niños tratados desde el inicio con insulina MC se desarrollaron zonas de lipodistrofia o reacciones locales a la insulina (cuadro V). No se encontraron diferencias significativas entre los sexos en relación con el

**CUADRO V**  
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON LIPODISTROFIA SEGUN EL TIPO DE INSULINA UTILIZADA

Lipodistrofia	Sí		No	
	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%
Insulina lenta	42	40,0	63	60,0
MC	—	—	40	100,0

**CUADRO VI**  
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON LIPODISTROFIA SEGUN SEXO

Sexo	Lipodistrofia				Total	%
	Sí	%	No	%		
M	14	9,50	60	41,37	74	50,87
F	28	12,41	43	36,72	71	49,13
Total	42	21,91	103	78,09	145	100,00

**CUADRO VII**  
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON LIPODISTROFIA SEGUN COLOR DE LA PIEL

Color de la piel	Lipodistrofia				Total	%
	Sí	%	No	%		
Bianca	35	24,1	95	65,5	130	89,6
Mestiza	6	4,1	4	2,8	10	6,9
Negra	1	0,7	4	2,8	5	3,5
Total	42	28,9	103	71,1	145	100,0

desarrollo de la lipodistrofia, aunque había una ligera tendencia no significativa al predominio en el sexo femenino (12,41% en hembras y 9,5% en varones) (cuadro VI). La distribución de la lipodistrofia en relación con el color de la piel se presentó de forma similar a la distribución de la población general en la que predomina la piel blanca (24,1%); después la mestiza (4,1%) (cuadro VII). Aun cuando las zonas de lipodistrofia afectaban distintas áreas del cuerpo, se localizaban predominantemente en los brazos y glúteos (30,9%), brazos (19%) y en la distribución mixta

CUADRO VIII  
LOCALIZACIÓN DE LAS ZONAS DE  
LIPODISTROFIA

Localización	No. de pacientes	%
Brazos	8	19,0
Brazos-glúteos	13	30,9
Brazos-muslos	4	9,5
Glúteos	4	9,5
Glúteos-muslos	2	5,0
Muslos	3	7,1
Mixta	8	19,0
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

(19%) (cuadro VIII). El efecto del cambio a la insulina MC sobre la lipodistrofia fue sorprendente. En el 97,6% de los niños afectados, desaparecieron las zonas de atrofia sin dejar huellas en el tejido local. En ninguno de los pacientes aumentaron las lesiones y sólo en 1 (2,4%) se mantuvieron igual (cuadro IX).

De los 105 niños tratados previamente con insulina lenta convencional, el 79% tenía mal control, y sólo 8 (7,6%) tenían buen control. Al cambiar para la insulina MC, estas cifras se invirtieron completamente. El 66,5% obtuvo control bueno o satisfactorio; y el 27,8% se mantuvo con mal control (cuadro X). En el grupo de pacientes que inició tratamiento con insulina MC, el 77% tuvo control bueno o satisfactorio, y el 15%

CUADRO IX  
EVOLUCION DE LA LIPODISTROFIA CON EL  
TRATAMIENTO DE INSULINA MC

Efecto	No. de pacientes	%
Desapareció	41	97,6
No se modificó	1	2,4
Aumentó	—	—
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

CUADRO X  
EFECTO DEL TIPO DE INSULINA UTILIZADO SOBRE EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Control obtenido	Tipo de insulina utilizado			
	Insulina lenta		MC	
	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%
Bueno	8	7,6	30	28,5
Satisfactorio	6	5,8	40	38,0
Permisible	8	7,6	6	5,7
Malo	83	79,0	29	27,8
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

CUADRO XI  
CONTROL DE LOS PACIENTES QUE INICIARON  
TRATAMIENTO CON INSULINA MC

	No. de pacientes	%
Bueno	24	60
Satisfactorio	7	17,5
Permisible	3	7,5
Malo	6	15
Total	40	100,0

CUADRO XII  
RESULTADO DEL CONTROL AL FINAL DEL  
TRATAMIENTO CON MC

	No.	%
Bueno	52	35,9
Satisfactorio	44	30,3
Permisible	8	5,5
Malo	41	28,3
Total	145	100,0

mal control (cuadro XI). Al finalizar esta evaluación, de los 145 niños bajo tratamiento con insulina MC, el 66,2% se mantenía en buen control y sólo el 28,3% en mal control (cuadro XII).

En el grupo con tratamiento insulínico previo, los requerimientos diarios de insulina MC, después de un año de este tratamiento, eran similares a los iniciales de insulina lenta convencional. En los niños que fueron tratados desde el inicio con insulina MC, las necesidades diarias fueron iguales que lo observado con el empleo de otras insulinas convencionales, aumentando gradualmente con el tiempo de evolución de la enfermedad.

#### COMENTARIOS

Desde las observaciones de *Berson* y *Yalow*,<sup>2,7</sup> se sabe que el tratamiento con

insulina provoca el desarrollo de anticuerpos antinsulínicos que circulan en la sangre del diabético y parecen estar en relación con varios hechos:

1. Las diferencias estructurales entre las principales insulinas utilizadas para el tratamiento de la diabetes mellitus y la molécula de insulina humana. La estructura primaria de la insulina porcina se diferencia en sólo un aminoácido de la insulina humana; en tanto que la de buey se diferencia en tres aminoácidos, lo que la hace más antigénica para el humano.<sup>10</sup>
2. Los preparados insulínicos comerciales contienen impurezas y proteínas de origen pancreático, así como varios derivados insulínicos producidos durante el proceso habitual de elaboración comercial de la insulina.
3. Mediante la filtración con Sephadex G-50 se han podido determinar 3 fracciones en la molécula de insulina.<sup>11</sup>

*Fracción a.* Peso molecular superior a 20 000, con grandes moléculas de proteínas pancreáticas a las cuales se unen pequeñas cantidades de insulina y constituyen verdaderos haptenos, altamente inmunogénicos.

*Fracción b.* Compuesta por proinsulina. Consiste en la cadena A-B de insulina y el péptido C. Además, puede tener también compuestos "proinsulina-like".

*Fracción c.* Contiene la verdadera insulina purificada tipo "Sanger". Cuando se elimina de esta fracción otros compuestos como la arginilinsulina, el éster de etinilinsulina y la monodesamidoinsulina, se obtiene la insulina purificada o monocomponente (MC).

Prácticamente en todos los diabéticos tratados con insulina se desarrollan anticuerpos a esta hormona. Esta tendencia a formar anticuerpos es mayor con el empleo de las formas amorfas que con formas cristalinas. Las insulinas bo-



vinas o mezclas de éstas (rapitard, lenta, NPH) inducen mayor formación de anticuerpos que la insulina porcina. También las insulinas de depósito son más antigénicas que las de absorción rápida.

Se ha señalado posible relación entre el título de anticuerpos y los requerimientos insulínicos;<sup>12-14</sup> en ese sentido debe recordarse que los requerimientos varían con factores como la dieta, producción de insulina endógena, niveles de glucagón, y otros. En nuestros pacientes no observamos modificaciones en los requerimientos diarios de insulina después del cambio a insulina MC, independientemente del tiempo de tratamiento con este tipo de insulina. Al comparar las dosis utilizadas por los pacientes que se trataron desde el inicio con insulina MC y las utilizadas por pacientes previamente tratados con otras insulinas no encontramos diferencias significativas.

Aunque el título de anticuerpos tampoco influye de forma definida en el control de la enfermedad en pacientes con verdadera resistencia a la insulina y elevado título de anticuerpos, es posible disminuir las dosis con el uso de insulina MC, con la consecuente caída del título de anticuerpos.<sup>15-17</sup> Esta misma relación se ha observado en niños y jóvenes diabéticos y ha llevado a plantear a algunos autores el empleo de estas insulinas en pacientes jóvenes en quienes se va a utilizar la insulina por muchos años.<sup>5</sup> Con esto se pretende disminuir la formación progresiva de anticuerpos. A pesar de ello, en nuestros pacientes tratados inicialmente con insulina MC no observamos disminución en las dosis diarias, y los requerimientos se presentaron en forma similar a lo que se observa con el uso de otras insulinas, aun cuando el control fue mucho mejor desde el inicio. Distintos autores han informado el bajo poder antigénico de las insulinas altamente purificadas,<sup>9,13,15</sup> especialmente en pacientes tratados desde el inicio con tales insulinas.<sup>5,16-18</sup> Para otros autores, sin embargo, el comportamiento del niño es diferente a lo observado en el adulto;

plantean que en el niño diabético se desarrollan anticuerpos más rápida y fácilmente que en el adulto, y encuentran títulos elevados en niños tratados con insulinas purificadas.<sup>19-21</sup>

Lithner<sup>13</sup> señala que el descenso en los requerimientos insulínicos debe ser vigilado cuidadosamente, ya que alrededor de la tercera semana con este tratamiento los niveles de glucosa sanguínea pueden caer bruscamente, con hipoglicemias intensas y frecuentes. En ninguno de nuestros pacientes se presentaron estos desniveles.

Teniendo en cuenta todo lo antes expuesto, se han definido las indicaciones específicas de la insulina MC, para:

1. *Alergia cutánea localizada o generalizada.* Aunque poco frecuente, en general se presenta en el 10% de los pacientes que reciben tratamiento con insulina.<sup>22,23</sup>
2. *Resistencia insulínica.* La resistencia insulínica se desarrolla principalmente, cuando:
  - a) Se utilizan esquemas intermitentes de tratamiento, en los cuales los periodos sin tratamiento pueden durar hasta dos años
  - b) Se utiliza insulina por cortos periodos de tiempo, sobre todo en diabéticos adultos sometidos a intervenciones quirúrgicas o con reacciones inflamatorias, en que la respuesta a los compuestos administrados por vía oral hipoglicemiantes no es satisfactoria.

En estos casos se debe utilizar la insulina MC para evitar la resistencia o alergia.

3. *Control inicial de la diabetes juvenil.* Eberli<sup>24</sup> considera que todo diabético joven debe tratarse desde su inicio con insulina MC, y sólo así podrá valorarse el efecto del factor inmunológico en la patogenia de las complicaciones vasculares al cabo de 10 ó 20 años de tratamiento.

4. *Fase inicial de la DM.* Hay autores que consideran que utilizando esquemas enérgicos de tratamiento con insulina MC desde el inicio, el período de remisión se presenta más rápidamente y puede durar más tiempo. En nuestra experiencia no ocurrió así. Nuestros pacientes evolucionaron bien, pero el período de remisión fue similar al observado en otros pacientes.
5. *Mal control de la enfermedad.* En diabéticos con gran descontrol e inestabilidad, las insulinas purificadas pueden mejorar el equilibrio metabólico.<sup>13</sup> Al parecer la insulina MC no sólo mejora el control metabólico de la enfermedad, sino que además el paciente experimenta y refiere una mejoría subjetiva.<sup>13</sup> Esto pudiera deberse a que el paciente se hace más consciente de la necesidad de cooperar en su propio tratamiento.<sup>13</sup>
6. *Lipodistrofia insulínica.* Hemos dejado esta complicación para el final para hacer hincapié en la misma. La lipodistrofia insulínica se presenta en el 25% aproximadamente del total de los diabéticos que reciben tratamiento insulínico.<sup>24,25</sup> En los últimos años su frecuencia ha disminuido algo, quizás por el uso de formas más purificadas de insulina.<sup>16,26</sup> La mayoría de los autores la atribuyen a impurezas de las fracciones a y b presentes en las insulinas comerciales, y la relacionan con los elevados títulos de anticuerpos circulantes.<sup>16</sup> Aunque se ha informado más frecuente en mujeres, en nuestros pacientes no encontramos relación de la lipodistrofia con el sexo

o el color de la piel. Aun cuando algunos autores plantean que la restitución del tejido graso es más rápida cuando la insulina MC se inyecta alrededor de la zona afectada, en el 97,6% de nuestros pacientes se eliminó la lipotrofia, independientemente del lugar donde se inyectara. En ninguno de los pacientes tratados inicialmente con insulina MC se desarrolló lipodistrofia. Estos resultados justifican categóricamente el uso de este tipo de insulina en estas complicaciones.

#### *Situaciones que no justifican el cambio a insulina MC*

1. Diabéticos bien controlados.
2. Diabéticos con bajos requerimientos de insulina.
3. Microangiopatía diabética. Aquí el efecto de los anticuerpos no está bien precisado.<sup>27</sup>

Aunque no todos los autores están de acuerdo en considerar el mal control de la enfermedad para la indicación de la insulina MC, nosotros en nuestro estudio obtuvimos buenos resultados con el empleo de esta insulina, tanto en pacientes previamente tratados con otras insulinas, en quienes el control era malo en el 79% y que al cambiar a la insulina MC se mejoraron notablemente, como en aquellos que recibieron la MC desde su inicio, en quienes el control era bueno o satisfactorio en el 76,5% a pesar de no haberse modificado prácticamente los requerimientos diarios de insulina.

#### SUMMARY

González, J. et al. *Usefulness of highly purified monocomponent or monocompound insuline (MC) on diabetic child treatment. Clinical Study.* Rev Cub Ped 53: 2, 1981.

It is considered that monocomponent or monocompound insuline (MC) has two specific prescriptions on diabetic patients: a) insuline lipodystrophy; b) disease poor control. Other less frequent complications as those previously indicated must also be considered. It is pointed out that long term results on MC insuline treatment have not yet been evaluated, but it is possible, because of its purity degree, that vascular complications



could be decreased or at least be diminished at last by several years of insuline treatments; some of our investigative studies for the future are on charge of it. Time will have the last word.

## RÉSUMÉ

González, J. et al. *Utilité de l'insuline hautement purifiée monocomposante ou monocomposée (MC) dans le traitement de l'enfant diabétique. I. Etude clinique.* Rev Cub Ped 53: 2, 1981.

L'insuline monocomposante ou monocomposée (MC) a deux indications spécifiques chez le diabétique: a) la lipodystrophie insulinaire, et b): le mauvais contrôle de la maladie. D'autres complications moins fréquentes que les signalées ci-dessus doivent aussi être considérées. Les résultats à distance sous traitement à l'insuline MC n'ont pas encore été évalués, mais il est possible qu'étant donné son degré de pureté, les complications vasculaires puissent diminuer ou au moins s'atténuer au bout de quelques années de traitement avec ces insulines, ce qui constitue un de nos sujets de recherche dans l'avenir. Le temps en dira le dernier mot.

## РЕЗЮМЕ

Гонзалес, Х и др. *Полезность высоко чистого монокомпонентного инсулина (МК) при лечении детей, страдающих диабетом.* Rev Cub Ped 53: 2, 1981.

Считается, что монокомпонентный инсулин (МК) имеет два специфических предписания при лечении пациентов, страдающих диабетом: а) инсулиновая липодистрофия; б) плохой контроль заболевания. Другие менее частые осложнения, такие как ранее указанные также должны учитываться. В настоящей работе указывается, что результаты, рассчитанные на длительный период лечения заболевания на основе инсулина МК, всё ещё не оценены, однако существует возможность благодаря степени чистоты этого медикамента, что сосудистые осложнения могут быть снижены или крайней мере ослаблены во истечение нескольких лет лечения с помощью ранее указанного инсулина; что представляет цель наших исследовательских работ, направленных на будущее. Время скажет своё последнее слово.

## BIBLIOGRAFIA

1. Banting, F. G.; G. H. Best. The internal secretion of pancreas. J Lab Clin Med 7: 251, 1922.
2. Berson, S. A.; R. S. Yalow. Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody. J Clin Invest 38: 1996, 1959.
3. Christiansen, H. et al. Levels of insulin binding immunoglobulins in diabetes compared with clinical data. Diabetologia 7: 474, 1971.
4. Andersen, O. O. Insulin antibody formation. I. The influence of age; sex, infections, insulin dosage and regulation of diabetes. Acta Endocrinol 71: 126, 1972.
5. Andreani, D. et al. Comparative trials with monocomponent (MC) and monospecies (MS) pork insulins in the treatment of diabetes mellitus. Influence on antibody levels on insulin requirements and some complications. Horm Metab Res 6: 447, 1974.
6. Sabben, G. et al. Dosage des anticorps anti-insuline chez 210 diabétiques II. Lyon Med 6: 493, 1976.
7. Yalow, R. S. et al. Insulin I-131 metabolism in human subjects demonstration on insulin

- binding globulin in circulation of insulin treated subjects. *J Clin Invest* 35: 170, 1956.
8. *Schlichtkrull, J. et al.* Aspects of insulin therapy. *Diabetes (Suppl 2)* 21: 649, 1972.
  9. *Güell, R.* Temas de endocrinología infantil. Cap. XII Editorial Organismos, Instituto Cubano del Libro. La Habana, 1974.
  10. *Teuscher, A.* The place of monocomponent insulins in the therapy of diabetes mellitus. *Schweiz Med Wochenschr* 105: 485, 1975.
  11. *Steiner, D. F. et al.* Isolation and properties of proinsulin, intermediates forms, and other minor components from crystalline bovine insulin. *Diabetes* 17: 725, 1968.
  12. *Andreani, D. et al.* Esperienze nel trattamento del diabete con la insulina di tipo monocomponent (MC) e monospecie (MS). *Folia Endocrinol* 25: 516, 1972.
  13. *Lithner, F.* Treatment of diabetes mellitus with monocomponent insulin. A preliminary report. *Opuscula Med* 20: 249, 1975.
  14. *Schlichtkrull, J. et al.* Monocomponent insulin and its clinical implications. *Horm Metab Res* 5: 124, 1974.
  15. *Bruni, B. et al.* Clinical trial with monocomponent insulins. Preliminary report. *Diabetologia* 9: 492, 1973.
  16. *Czyzk, A. et al.* Serum levels of insulin-binding antibodies in diabetics patients treated with monocomponent insulins. *Diabetologia* 10: 233, 1974.
  17. *Lauvaux, J. P. et al.* Insulin antibodies in insulin treated patients: a clinical trial with highly purified insulins. *International Congress Series No. 316. Immunity and autoimmunity in diabetes mellitus. Procc. Francqui Found. Colloquium. Brussels, Apr. 30-May 1, 1973. Excerpta Med Amsterdam.*
  18. *Mirouze, J. et al.* Diabetes sucré. Son traitement par les insulines purifiées monocomposées. *Nouv Presse Med* 30: 1981, 1973.
  19. *Symonides-Lawecka, A. et al.* Insulin-binding antibodies in serum of diabetic children treated with monocomponent insulin. *Acta Diabetol Lat* 11: 165, 1974.
  20. *Akerbloom, H. K.; A. L. Makela.* Insulin antibodies in the serum of diabetic children treated from the diagnosis of the disease with highly purified insulins. *Acta Paediatr Scand (Suppl 270)*: 70, 1977.
  21. *Akerbloom, H. K. et al.* Formation of insulin antibodies during treatment with monocomponent insulins in children. *Pediatr Res* 9: 870, 1975.
  22. *Lieberman, P. et al.* Allergic reactions to insulin. *J Am Med Wom Assoc* 215: 1106, 1971.
  23. *Arkins, J. A. et al.* The incidence of skin reactivity to insulin in diabetic patients. *J Allergy* 33: 69, 1962.
  24. *Eberli, B.* Bedeutung zirkulierender insulinantikörper beim diabetischen kind. *Diss. Berne*, 1974.
  25. *Knowles, H. C.* Diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Med Clin North Am* 55: 957, 1971.
  26. *Teuscher, A.* Treatment of insulin lipoatrophy with monocomponent insulin. *Diabetologia* 10: 211, 1974.
  27. *Andersen, O. O.* Anti-insulin-antibodies and late diabetic complications. *Acta Endocrinol* 83: 329, 1976.

Recibido: setiembre 19, 1979.

Aprobado: octubre 29, 1979.

Dr. Julio González  
Hosp. Pediátrico docente  
"Pedro Borrás Astorga"  
27 y F. Vedado